

گزارش یک مورد اگزوستوز غضروفی متعدد

مجید خیرالهی*، دکتر مهوش السادات رضوی**

چکیده:

اختلال اگزوستوز متعدد نوع I (Multiple exostoses Type I) یک بیماری با استخوان سازی نابجا در نزدیک انتهای دیافیز استخوانها می باشد که معمولاً دنده ها، پاها، ساعد و دستها درگیر می شود. ممکن است که بیماران در سنین بالاتر دچار سارکوما نیز گردند. توارث این بیماری اتوزومی غالب می باشد. مورد مشاهده در این مطالعه مردی ۲۳ ساله می باشد که در خانواده او تنها پدرش مبتلا به همین بیماری می باشد. پروباند فاقد عقب ماندگی ذهنی می باشد. در رادیوگرافهای انجام شده، جمجمه و سل تورسیک در حدود طبیعی است ولی تغییرات وسیع به خصوص در مفصل مچ دست چپ، هر دو استخوان بازو و هر دو استخوان فمور و همچنین استخوان ساق هر دو پا به فرم افزایش کالایبر متافیزها قابل مشاهده می باشد. با توجه به اینکه این بیماری تنها دارای توارث اتوزومی غالب و با نفوذ ۱۰۰ درصد می باشد، می توان گفت که پدر این فرد حاصل یک جهش جدید می باشد.

واژه های کلیدی: اگزوستوز متعدد، غضروفی، اتوزومی غالب.

مقدمه:

کوتاهی می باشند. علایم بالینی و رادیوگرافی این بیماران برای نخستین بار به وسیله Solomon (۱۹۶۳) و سپس بوسیله Crandall و همکارانش (۱۹۸۴) توضیح داده شد. اکثریت بیماران در دهه اول زندگی و اغلب در حدود سن ۲ سالگی تشخیص داده می شوند (۶،۲).

اگر چه ایجاد سارکوما (Sarcomatous) در این بیماران تا ۲۵ درصد گزارش گردیده است (۳) ولی مقدار واقعی کمتر بوده و ۵ تا ۱۰ درصد از موارد را شامل می شود (۷). بر اساس برخی از مطالعات دیگر، بروز بدخیمی تنها در ۲/۸ درصد از افراد مبتلا دیده شده

بیماری اگزوستوز غضروفی متعدد (Multiple cartilaginous exostoses) (MIM:133700) که نوع I از بیماریهای مولتیپل اگزوستوزیس می باشد، یکی از بیماریهای نسبتاً نادر است. این اختلال با افزایش غضروف (cartilaginous) در نزدیک انتهای دیافیز استخوانها مشخص می گردد. سپس این غضروف روند استخوانی شدن (ossification) را طی می نمایند. ممکن است که دنده ها و کتف نیز درگیر گردند ولی جمجمه دچار تغییر خاصی نمی گردد. تغییر شکل پاها، ساعد و دستها متداول می باشد. بیماران اغلب دارای قد

* مرکز مشاوره پزشکی - ژنتیک سازمان بهزیستی استان چهارمحال و بختیاری و استان اصفهان: شهرکرد - خیابان مطهری - مرکز مشاوره ژنتیکی

۰۳۸۱-۲۲۵۱۸۳۰-۳۱ (مؤلف مسئول).

** متخصص اطفال، مرکز مشاوره پزشکی - ژنتیک سازمان بهزیستی استان چهارمحال و بختیاری.

فامیلی با نسبت پسر دانی - دختر عمه و با ضریب هم خونی $\frac{1}{16}$ می باشند ($F = \frac{1}{16}$) و ازدواج فامیلی در نسلهای پیشین این خانواده مشاهده نگردید. فرد پروباند دارای سه خواهر سالم دیگر می باشد (تصویر شماره ۳). در بررسی خانواده همسر این مرد مورد خاصی یافت نگردید.

یافته‌های رادیولوژیک:

رادیوگرافی جمجمه

جمجمه و سل تورسیک از نظر رادیولوژی به جز مختصر افزایش حجم که در حدود فرم واریانت، ماکزیمم می باشد، طبیعی است.

رادیوگرافی قفسه صدی

مختصر تغییر فرم هر دو کلاویکول به فرم کاهش طول و افزایش کالیر انتهای استرنال و اکرومیال موجود بوده، همچنین استخوان سازی غیر طبیعی در قسمت قدامی دنده ۴ طرف راست دیده می شود. اما از سایر جهات اسکلت سینه در کلیشه روبروی قفسه صدی طبیعی است. قلب و ریه ها نیز طبیعی می باشد.

رادیوگرافی بازو

تغییر فرم هر دو استخوان بازو به فرم افزایش کالیر در دیامتافیز پروگزیمال همراه با استخوان سازی در نواحی کورتکس نمایان بوده ولی مفصل آرنج و مفصل شانه در حدود طبیعی است.

رادیوگرافی استخوانهای ساعد

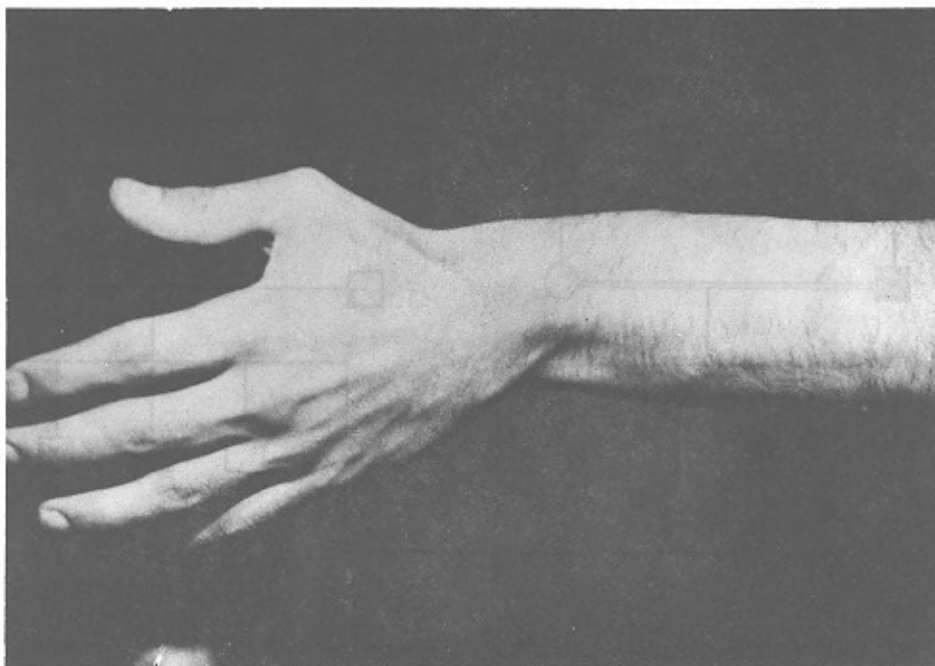
کوتاهی استخوانهای آرنج چپ با تغییر فرم انتهای دیستال و استخوان سازی غیر طبیعی و رابطه مفصلی کاذب به طرف کورتکس رادیوس چپ که خمیدگی غیر عادی دارد، نمایان می باشد. استخوانهای مچ دست چپ فقط به طرف سطح مفصلی رادیوس، رابطه مفصلی

است (۹). تومورها تمایل به ایجاد در کمربند لگنی داشته و اغلب از استخوان تهیگاهی یا قسمت پروگزیمال استخوان ران منشاء می گیرند. تشخیص این موارد غالباً در سن ۳۰ سالگی صورت گرفته و معمولاً اولین علامت آن تورم و بندرت علایم نورولژیک می باشد (۵).

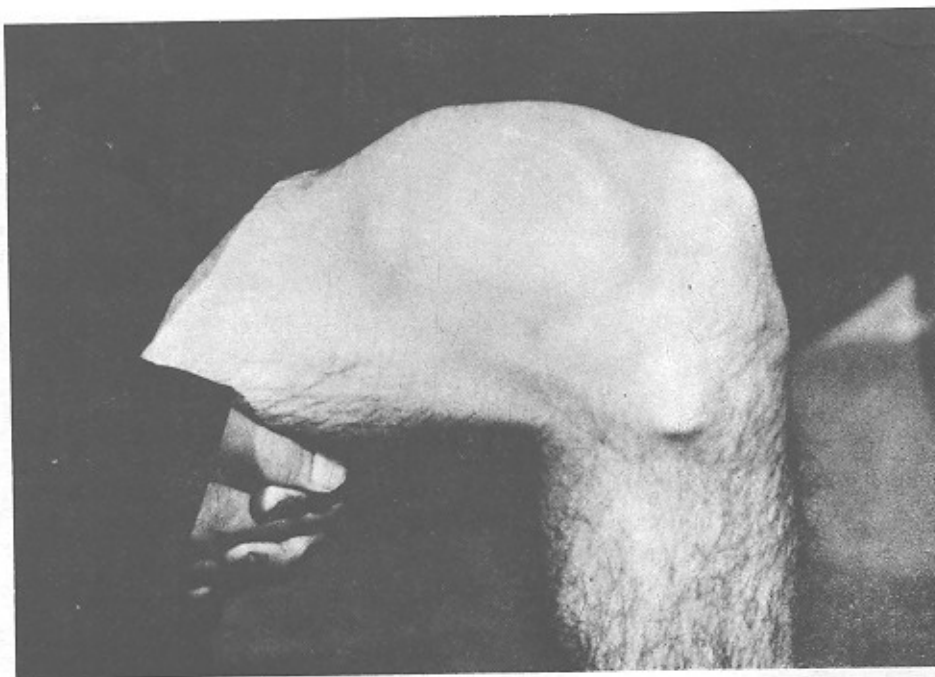
توارث این بیماری اتوزومی غالب (autosomal dominant) بوده و دارای نفوذ کامل می باشد (۹). با وجود آن که افراد مذکر و مؤنث تقریباً به طور یکسان مبتلا می گردند ولی شدت علایم بالینی معمولاً در مردان بیشتر می باشد (۸). در اکثر خانواده ها لوکوس این ژن بر روی کروموزوم ۸ (8q24.11-q24.13) قرار گرفته و به نام EXT1 می باشد (۱). در بعضی از موارد، لوکوس دیگری بر روی کروموزوم ۱۱ برای آن در نظر گرفته شده است (۱۰). همچنین جایگاه ژنی سومی نیز برای این ژن بر روی کروموزوم ۹ شناخته شده است (۴).

گزارش مورد:

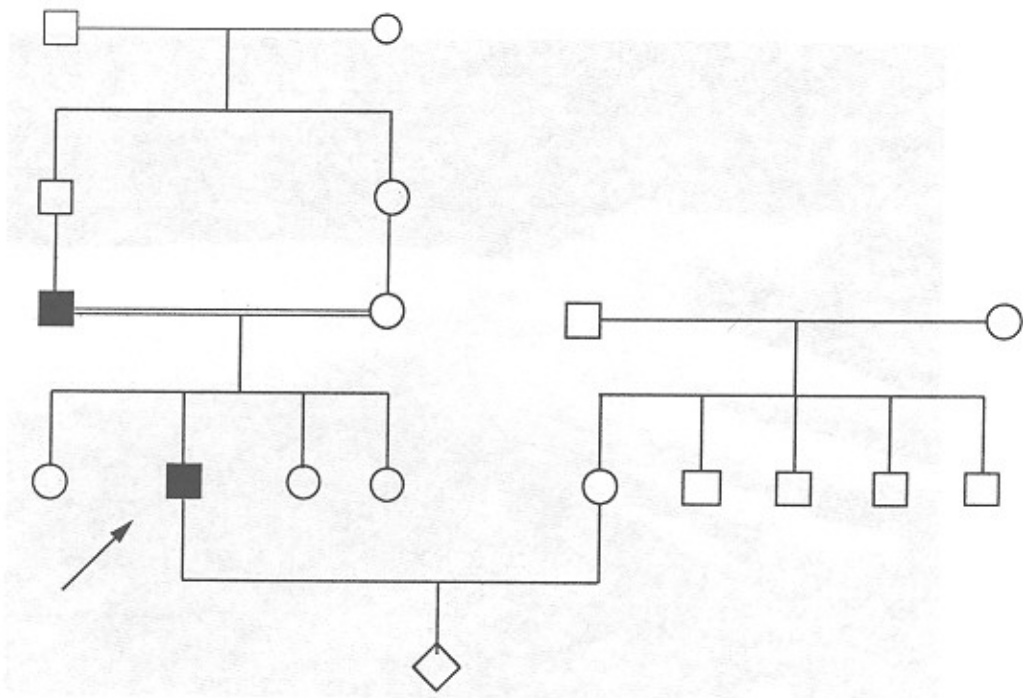
پروباند (proband)، مردی ۲۳ ساله و فرزند دوم یک خانواده می باشد که به تازگی ازدواج غیر فامیلی نموده ولی هنوز صاحب فرزندی نمی باشد. شخص مبتلا به این بیماری دارای دفرمیتی های متعدد در نواحی ساعد و مچ دست چپ و همچنین در زانوهای هر دو پا می باشد (تصاویر شماره ۲، ۱). شخص در راه رفتن مشکل چندانی ندارد ولی در نشستن و انجام حرکات دست دارای مشکل می باشد. با وجود این که او تا به حال چندین مرتبه تحت عمل جراحی قرار گرفته است، ولی متأسفانه تا کنون نتیجه مناسبی بدست نیاورده است. شخص دارای اندازه قد کوتاه تر از حد معمول می باشد. با بررسی شجره نامه خانوادگی فرد مبتلا، مشخص گردید که پدر او نیز به همین بیماری با شدت کمتری مبتلا می باشد. البته از آنجائی که الگوی وراثتی این بیماری اتوزومی غالب می باشد، این مسئله چندان غیره منتظره نبود. پدر و مادر شخص مبتلا دارای ازدواج



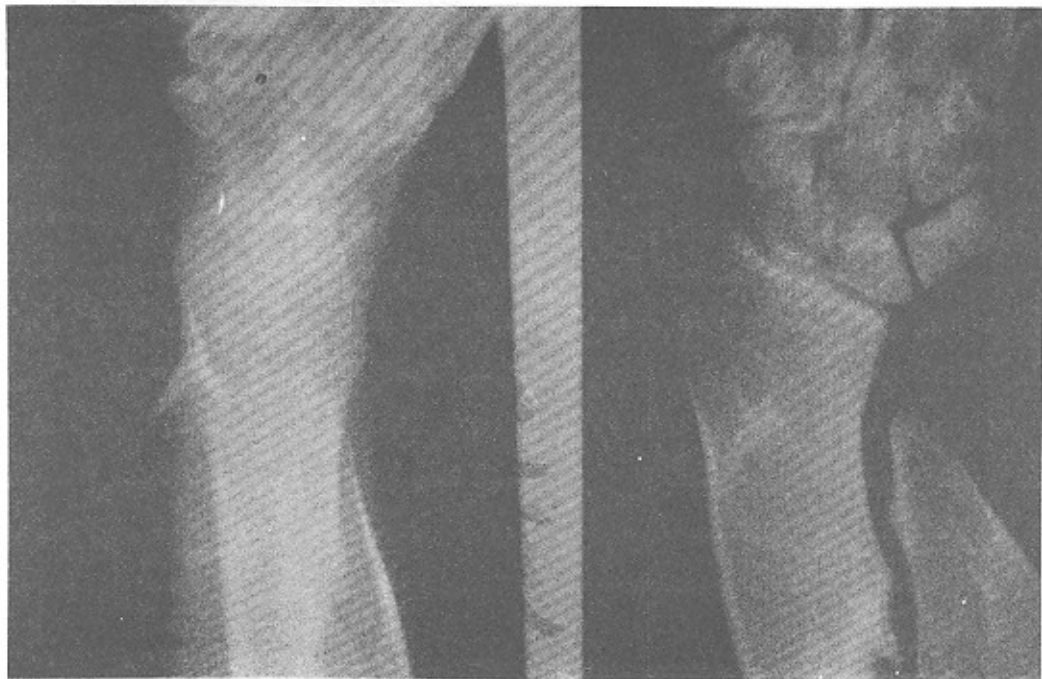
تصویر شماره ۱: تصویری از دست چپ مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس.



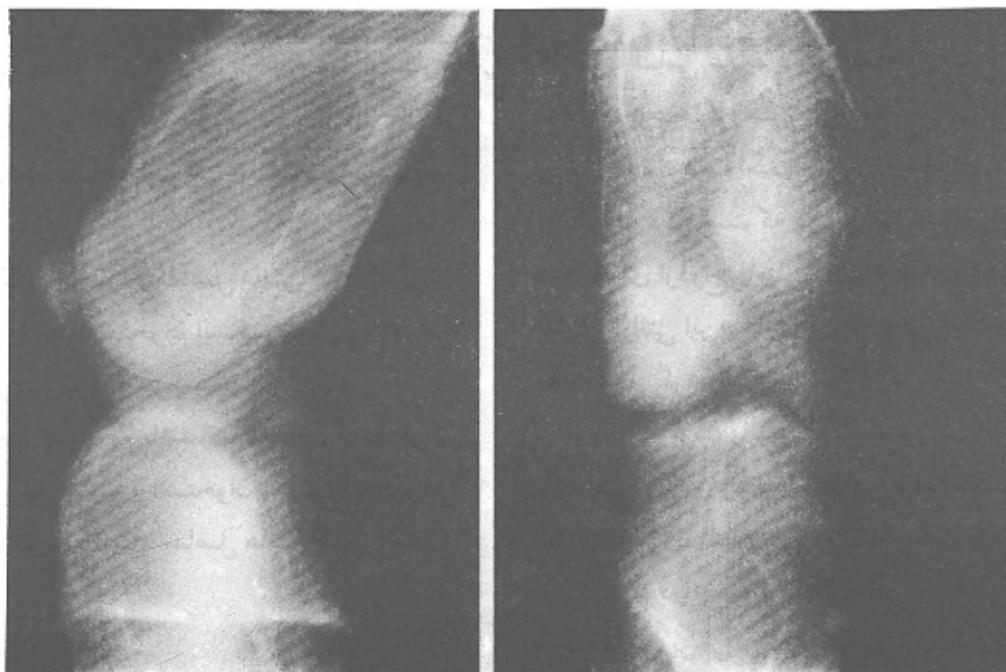
تصویر شماره ۲: تصویری از پای راست مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس.



تصویر شماره ۳: شجره نامه خانوادگی مرد مبتلا به مولتیپل اکزوستوزیس.



تصویر شماره ۴: رادیوگرافی دست چپ مرد مبتلا به مولتیپل اکزوستوزیس.



تصویر شماره ۵: رادیوگرافی زانوهای مرد مبتلا به مولتیپل اگزوستوزیس.

داشته و قسمتهای خارجی هسته‌های استخوانی مچ دست چپ در قسمت خارج رابطه مفصلی ندارد (تصویر شماره ۴). مفصل آرنج دو طرف در حدود طبیعی است. مفصل مچ دست راست در حدود طبیعی بوده اما

جدول شماره ۱: مقایسه علایم بالینی فرد مورد گزارش با بیماری اگزوستوز غضروفی متعدد

اندامها	زائده یا برجستگی در انتهای استخوانهای بلند	متاکاربهای کوتاه	تغییر شکل پاها، دستها، ساعد	جمع‌مه طبیعی	اگزوستوزیس انگشتان
فقسه سینه	اگزوستوزیس دنده	اگزوستوزیس کتف			
رشد	قد کوتاه				
عصب	فشرده شدگی عصب				
پرتونگاری	استخوانی شدن زوائد غضروفی نزدیک انتهای دپافیز استخوانهای بلند				
وراثت	اتوزومی غالب				
سایر یافته‌ها	در افراد مذکر نسبت به افراد مؤنث شدیدتر است				

+ به معنای وجود، - به مفهوم عدم وجود و ? به معنای غیر قابل تعیین بدون علامت بالینی در حال حاضر.

افزایش کالیر متافیز دیستال رادیوس با استخوان‌سازی غیر معمول در کورتکس خارجی متافیز دیستال هر دو استخوان ساعد راست به صورت خفیف‌تر وجود دارد.

رادیوگرافی لگن خاصره و مفصل هانش

افزایش قطر استخوان ایسکیوپویس دو طرف، خصوصاً طرف راست و نیز استخوان‌سازی غیر طبیعی در ایلایک چپ نمایان می‌باشد. کاهش طول گردن هر دو فمور با افزایش کالیر و استخوان‌سازی غیر طبیعی کوکسا والگا موجود است. مفصل هانش طبیعی است.

رادیوگرافی ران

تغییر فرم هر دو فمور به شکل افزایش کالیر متافیزها خصوصاً متافیز دیستال با استخوان‌سازیه‌ای وسیع غیر عادی نمایان می‌باشد (تصویر شماره ۵).

رادیوگرافی استخوانهای ساق پا

تغییر فرم استخوانهای ساق هر دو پا به فرم افزایش کالیر متافیزها، خصوصاً متافیز پروگزیمال هر دو تیبیا با استخوان‌سازیه‌ای وسیع غیر طبیعی نمایان بوده و ژنووآلگوم چپ مشهودتر از سایر جهات می‌باشد. مفصل زانو‌ها و مفصل مچ هر دو پا طبیعی است.

بحث:

بیماری Multiple exostoses دارای دو نوع اصلی (type I, II) می‌باشد که این دو با انجام رادیوگرافی و دیگر علایم بالینی از هم قابل افتراق می‌باشند. مهم‌ترین علایم بالینی نوع II از این بیماری که به طور معمول در افراد مبتلا دیده می‌شود با علایم بالینی قابل مشاهده در پروباند، در جدول شماره ۱ به صورت مقایسه آمده است. بایستی توجه داشت، همانطوری که قبلاً نیز ذکر گردید، بروز بدخیمی تنها در موارد اندکی از مبتلایان به این بیماری دیده می‌شود. با در نظر گرفتن این نکته مشاهده می‌شود

که تقریباً تمامی علایم بالینی که بطور معمول در افراد مبتلا به نوع I اگزوستوزیس دیده می‌شود، در این فرد نیز مشاهده گردیده است.

لازم به ذکر است که در این مورد، پدر و مادر فرد مبتلا دارای ازدواج فامیلی می‌باشند، ولی با توجه به الگوی وراثتی این بیماری که اتوزومی غالب می‌باشد، مشخص می‌گردد که بروز بیماری در Proband ارتباطی با خویشاوند بودن والدین او نداشته و در حقیقت فامیل بودن پدر و مادر فرد بیمار اتفاقی بوده است. بر اساس الگوی بیماری، انتظار می‌رود که نسبت افراد مذکر و مؤنث مبتلا در جمعیتها با همدیگر یکسان باشد که این مسئله توسط برخی از مطالعات نیز تأیید شده است (۶)، ولی بر اساس دیگر مطالعات انجام شده مشخص گردیده که نسبت افراد مذکر مبتلا در جمعیتها بیشتر می‌باشد (نسبت $\frac{106}{74}$) (۹).

از نکات دیگری که در این مورد قابل بحث و بررسی می‌باشد این است که با توجه به اینکه نفوذ بیماری ۱۰۰ درصد می‌باشد (۹)، احتمال این که مادر، خواهران و همچنین پدر بزرگ و مادر بزرگ پدری این فرد دارای ژن بیماری بوده ولی بیماری را به علت نفوذ ناقص نشان نداده باشند به صفر می‌رسد. بر اساس بررسیهای انجام شده، دو سوم بیماران دارای والدین بیمار بوده و یک سوم بقیه در واقع والد مبتلایی نداشته‌اند (۶) که بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که یک سوم موارد این بیماری در واقع حاصل جهشهای جدید می‌باشد. بنابراین در صورتی که بر اساس گفته‌های فرد مورد گزارش (Proband)، پدر بزرگ پدری او کاملاً سالم بوده باشد، بروز بیماری در پدر فرد پروباند می‌تواند مربوط به یک جهش جدید (new mutation) باشد.

یکی دیگر از موارد جالب توجه در این مورد، افزایش شدت بیماری در فرزند نسبت به پدر خود می‌باشد که دو احتمال را در این زمینه مطرح می‌نماید. اولین این که ممکن است که بیماری دارای تجلی متفاوت باشد. بدین

معنی که افراد مبتلا به یک بیماری شدت علائم بالینی متفاوتی را نشان دهند. احتمال دوم آن است که بیماری دارای تشدید در طی نسلهای متوالی باشد که اصطلاحاً به آن Anticipation گفته می‌شود. البته بایستی توجه داشت که ارائه نظر نهایی در این زمینه منوط به بررسی نسلهای بیشتری می‌باشد.

References:

- 1- Ahn J.; Ludke HJ. Cloning of the putative tumor suppressor gene for hereditary multiple exostosis (EXT1). *Nat Genet*, 11: 137-43, 1995.
- 2- Crandall BF.; Field LL. Hereditary multiple exostoses: report of a family. *Clin Orthop*, (190): 217-9, 1984.
- 3- Jaffe HL. Hereditary multiple exostoses. *Arch Pathol*, 36: 335-57, 1943.
- 4- LeMerrer M.; Legeai - Mallet L. A gene for hereditary multiple exostoses map to chromosomes 19p. *Hum Genet*, 3: 717-72, 1994.
- 5- Ochsner PE. Zum problem der neoplastischen entarung bei multiple kartilagnaren exostosen. *Z Orthop*, 116: 369-78, 1978.
- 6- Solomon L. Hereditary multiple exostoses. *J Bone Joint Surg*, 45: 292-304, 1963.
- 7- Solomon L. Chondrosarcoma in hereditary multiple exostoses. *S Afr Med J*, 48: 71-6, 1974.
- 8- Solomon L. Hereditary multiple exostoses. *Am J Hum Genet*, 16: 351-63, 1964.
- 9- Wiclund CL.; Pauli RM.; Johnson D. Natural history study of hereditary multiple exostoses. *Am J Med Genet*, 55: 43-6, 1995.
- 10- Wu YQ.; Heutink P. Assignment of a second locus for multiple exostoses to the pericentromeric region of chromosome 11. *Hum Mol Genet*, 3: 167-71, 1994.